

■ ■ ■ 特別寄稿

先天性 CMV 感染治療プロトコール

森内浩幸¹⁾

はじめに

わが国における先天性 CMV 感染の実態と重要性が、本学会研究教育委員会による TORCH09 先天性・周産期感染症の実態調査（委員会メンバーについては脚注 1 を参照）、そして厚生労働省研究班による先天性 CMV 感染研究事業（班員については脚注 2 を参照）によって解明されつつある。研究班の解析によると、わが国では約 300 人の出生当たり 1 人が先天性 CMV 感染児であり、その約 2 割は厳格な臨床所見の基準からみて症候性であり、さらに 1 割が頭部画像に明確な異常を認める。したがって、出生 1,000 人に 1 人が先天性 CMV 感染により何らかの異常を示している。無症候性感染の場合でも遅発性の障害が出現する頻度は約 1 割程度とみられており、Down 症候群に匹敵する健康被害と社会経済的負担をもたらしていると推測されている (Koyano, et al: submitted for publication)。

早期診断に続く早期治療が感染児の予後を改善させることが、海外の研究により聴力¹⁾および精神運動発達²⁾の面で示されている。しかし、ガンシクロビル (GCV) やそのプロドラッグであるバルカンシクロビル (VGCV) はまだ先天性 CMV 感染症への保険適用が下りていないため、その使用にあたっては症例ごとに十分に検討し臨床デー

タを集積していくことが肝要である。

本稿では国内における先天性 CMV 感染児の治療管理を適正に導き、かつ効果や安全性をきちんと評価し将来の保険収載に向けて有用なデータが得られることを目指して、研究班で検討した治療プロトコールを紹介する。

I. 初回治療プロトコール

本プロトコールは、文献 1, 3) の研究プロトコールを元に作成したものであるが、研究としての側面以上に診療面での活用を意図したため、随所に改訂を加えている。例えば、文献 1, 3) では他の抗ウイルス薬や免疫グロブリンを使用した場合や HIV キャリア妊婦からの出生を除外規定に含めていたが、本プロトコールではそれは問わないことにしている。

1. 対象

症候性先天性 CMV 感染児で、① 治療開始時点で原則として生後 30 日以内、② 治療開始時点の体重が 1,200 g 以上、③ 治療開始時点での修正在胎週数 32 週以上。

除外項目 ① VGCV の投与に関しては、薬物の吸収に支障をきたすような消化管障害の存在または既往（例えば壊死性腸炎）、② クレアチニン > 1.5 mg/mL または CCr < 10 mL/min/1.73 m²、③ VGCV または GCV による治療の実施が困難とな

1) 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業研究事業）「全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解析エビデンスに基づく治療指針の基盤策定」に関する研究班・先天性 CMV 感染児に対する抗ウイルス療法検討ワーキンググループ（担当：森内浩幸）

*本稿は上記研究班の成果の一つを発表するものであり、日本小児感染症学会が本稿に述べられたプロトコールを推奨しているということではない。

表 1 経口薬 VGCV と経静脈薬 GCV との比較

	経口薬 (VGCV)	経静脈薬 (GCV)
Merit Demerit	簡便 (外来で可) 消化管障害では使用困難	消化管障害にかかわらず投与可能 ルート確保と入院が必要
投与量/期間	16 mg/kg/回×2 6 weeks*	6 mg/kg/回×2 6 weeks
価格 6 週間分の費用 (体重 6 kg 換算)	2,942.9 円/錠 (450 mg) 54,934 円	13,718 円/V (500 mg) 576,156 円
副作用	骨髄抑制	骨髄抑制
エビデンス	少ない	より確実

*海外で 6 週間と 24 週間の治療期間を比較する臨床研究が進行中である。

るような他の重症疾患を有する場合。

注¹⁾「症候性」には

- ・中枢神経系障害：① 小頭症，② 脳の画像異常，③ 脳脊髄液 (CSF) 検査値異常，④ 脈絡網膜炎，⑤ 聴力障害，⑥ CSF より CMV-DNA を検出
- ・中枢神経系外障害：① 血小板減少，② 紫斑，③ 肝腫大，④ 脾腫，⑤ 子宮内発育遅滞，⑥ 肝炎を含む。ただし，各項目の重症度からみた「症候性」の定義はまだ明確ではなく，例えば「脳の画像異常」についてもどこまでを含むのかについてはコンセンサスが得られていない。

注²⁾文献 1, 3) では治療開始時点で生後 30 日以内であることを明示しているが，ここではあくまでも「原則」としており，主治医の判断でこの時期を過ぎても適応可能とした。

2. 治療方法

VGCV 経口投与 (授乳後) 16 mg/kg/回×2 回/日×6 週間³⁾

または GCV 点滴静注 6 mg/kg/回×2 回/日×6 週間¹⁾

注³⁾いずれの薬剤も先天性 CMV 感染に対しては保険適用がない。どちらの薬剤を選択するかは主治医と家族との話し合いで個々に決めていくが，重症例や消化管障害がある場合では GCV の

使用を優先して考える (表 1)。

注⁴⁾VALIXA (バリキサ) 錠 (バルカンシクロビル塩酸塩製剤) はフィルムコーティングしてあるが，乳児への投与はこれを砕いて調整することになる (懸濁液として供与することを推奨する)。1 錠 (重さ 620 mg) 中に 450 mg の VGCV を含むので，VGCV 16 mg/kg はバリキサ錠粉碎粒 22 mg/kg に相当する。Galli らの研究⁴⁾でも 450 mg 錠を用いているが，Kimberlin らの研究³⁾では VGCV oral solution (詳細不明) を用いているので，全く同じ薬物動態を示す保証はない。

注⁵⁾バリキサ錠の価格は 1 錠 2,942.90 円である。体重 6 kg の児の場合は上記用量で 6 週間使用した場合のコストは 54,934 円になる。一方デノシン点滴静注の 500 mg バイアルの価格は 13,718 円であり，バイアル内では注射用水で溶解後 24 時間は安定しているので，1 日に 1 バイアル使用するとして，6 週間使用した場合のコストは 576,156 円になる (これにはルートの確保や維持に必要なコストは含まれていない)。

3. 効果判定および副作用評価

1) ウイルス量

測定法：real-time PCR⁵⁾

検体：① 全血と尿，② 髄液

脚注¹⁾五十音順に，小田 滋，金兼弘和，木村 宏 (解析担当者)，坂田 宏，田尻 仁，田中敏博，多屋馨子，堤 裕幸，成相昭吉，早川昌弘，森内浩幸 (研究代表者)，要藤裕孝，横田俊平

脚注²⁾五十音順に，浅野仁覚，伊藤裕司，井上直樹，大石 勉，岡 明，久保隆彦，古谷野伸 (研究代表者)，錫谷達夫，泰地秀信，藤枝憲二 (故人・初代研究代表者)，藤原成悦，森内浩幸，山田秀人，吉川哲史

測定時期：①治療前に最低1回、できれば2回（無治療での変動の有無をみるため）、その後治療中と治療終了後最低2週間までの間は、週1回チェック。できれば治療の継続（追加治療プロトコル参照）の有無にかかわらず、投与開始から24週間（6カ月）の時点でもチェックする。②治療前に1回施行し、CMV DNAが検出された場合は治療開始後2週間の時点でもう1回、その段階でもCMV DNAが検出されたら治療終了後2週間の時点でもう1回チェックする。できればCMV DNAの検出の有無にかかわらず、そして治療の継続の有無にかかわらず投与開始から24週間（6カ月）の時点でもチェックする。

注⁶⁾血液採取にあたって、ヘパリンが混入するとPCRが阻害されるので加えてはならない。

注⁷⁾髄液の採取は困難な場合も多いが、その機会があれば、ウイルス量の定量に加えて、圧測定、外観観察、細胞数と分画、蛋白定量、糖定量を行う。初回の髄液でCMV DNAが検出されなかった場合には、臨床的に中枢神経系病変の増悪が疑われない限りその後の検査は不要である。

2) ウイルス分離と薬剤感受性試験（または薬剤感受性関連遺伝子配列の解析）

採取時期：治療前、治療の各クール終了後に再燃がみられたらその都度。

検体：尿、血液

3) GCV 血中濃度

測定時期：第5治療日（±1日）に実施。VGCV投与後、30分（15～45分）、90分（1～3時間）、6時間（5～7時間）、11時間（10～12時間）の4回採血（EDTA加で0.2mLずつ³⁾。困難であれば、90分（1～3時間）（予想Cmax）と11時間（10～12時間）（次回投与の直前；Cmin）の2回⁴⁾。

測定法：液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー法。

4) 聴力検査

実施時期：治療前、治療開始後6週間、6カ月、1年、2年の5回実施³⁾。困難であれば、治療前と治療開始後6カ月の2回実施。

測定法：ABR

5) 眼底検査

実施時期：治療前と治療開始後6カ月の2回。ただし治療前に異常が認められた場合には、適宜フォローする。

6) 発達評価

評価時期・方法：通常の乳幼児検診のkey months（修正4カ月、7カ月、10カ月、18カ月、3歳半など）に遠城寺式（18カ月頃まで）または新版K式発達検査（2歳以降）を行い、DQを算定する。

7) 脳画像評価

評価時期：治療前と治療開始後6カ月の2回、18カ月～2歳頃にも追跡調査を行うことを推奨する。

評価法：MRI（FLAIRや拡散強調画像も含む）を原則とする。ただし鎮静などの問題でどうしても実施困難な場合はCTを施行する。

8) 副作用チェック

最低測定項目：CBC/diff, ALT, 総ビリルビン, 尿酸, クレアチニン²⁾

測定時期：治療前に1回、その後治療中と治療終了後最低2週間までの間は週1回チェック。

注⁸⁾Grade 2⁶⁾以上の副反応が出現したら、原則投与中止とする。

注⁹⁾好中球減少に関しては、500/ μ L未満になったらいったん中止して>750/ μ Lになるまで待つ。再び好中球数が500/ μ L未満となったら、50% doseにして>500/ μ Lとなるのを待つ。この用量で好中球数の上昇が認められなければ投与中止とする¹⁾。

以上の検査項目とその実施時期について、表2にまとめた。

II. 追加治療プロトコール

CMVは基本的に感染成立後終生にわたって体内に持続し、GCVやVGCVはウイルスの増殖を抑制することはできても、ウイルスを根絶することはできない。最近、網膜脈絡膜炎を合併した先天性CMV感染児において、6週間のGCVの終了後に再燃し、最終的に6カ月に及ぶ治療によってコントロールできた事例も報告されており⁷⁾、最適の治療期間は定まっていないし、おそらく症例

表 2 先天性 CMV 感染症初回治療プロトコルにおける検査項目とその実施時期のまとめ

暦年齢	治療週 (注 1)	ウイルス量			ウイルス分離		GCV 血中濃度	副作用 モニター	聴力 検査	眼底 検査	脳画像 検査	発達 評価	治療
		全血	尿	髄液	血液	尿							
生後 0 カ月	治療前			注 2						注 4			
	治療 1 週後						注 3						↑
	治療 2 週後												VGCV 16 mg/kg po q12h または GCV 6 mg/kg div q12h
	治療 3 週後												
	治療 4 週後												
	治療 5 週後												
	治療 6 週後												
	治療終了後 1 週												↓
	治療終了後 2 週												
修正 4 カ月													
	治療開始 6 カ月後												
修正 7 カ月													
修正 10 カ月													
修正 12 カ月													
修正 18 カ月													
2 歳													
3 歳半													

研究班を通じて実施

← →

各医療施設で実施

注¹)ここでは生後 30 日以内に治療開始した場合を想定して暦年齢と合わせている。それ以降に開始した場合は適宜スライドさせること。

注²)治療開始前で検出されない場合はそれ以降の検査は不要。

注³)治療開始後 5+/-1 日に実施する。この際の採血のどれかで治療 1 週後の採血 (ウイルス量, 副作用モニター) を兼ねてよい。

注⁴)異常が認められた場合には, その後適宜実施する。

ごとに異なる可能性がある。したがって, 追加治療プロトコルは症例ごとに適応の是非を検討すべきものである。

1. 対象

症候性先天性 CMV 感染に対する初回治療を行った児で, ① 治療終了後に臨床的再増悪がみられた場合, ② 治療終了時点でなお血液中から 1×10^4 copies/mL 以上のウイルス DNA を検出, または髄液から検出限界以上のウイルス DNA を検出した場合, または ③ 治療終了後 2 週間までにリバウンドして血液中から 1×10^4 copies/mL 以上のウイルス DNA を検出, または髄液から検出限界以上のウイルス DNA を検出した場合に考慮す

る。

2. 治療方法

VGCV 経口投与 (授乳後) 16 mg/kg/回 × 2 回/日 × 6 週間

注¹)1 回目の追加療法の後でも上記 ①~③ のいずれかに該当する場合は, 同様の追加療法を繰り返し最長 24 週間 (6 カ月) まで延長することを検討する。

注²)追加療法の有効性や安全性は不明であるため, 主治医が総合的に適応の判断を下し, 保護者へ十分に説明し同意を得られた場合にのみ実施する。例えば単にウイルス学的なリバウンドだけの場合よりも, 臨床的なリバウンドがみられた

場合には積極的に適応を考える。

注³⁾追加療法を実施する症例で薬剤耐性が疑われる場合には、ホスカルネットなど他薬剤への切り替えを考慮する。一般的には GCV/VGCV に比して切り替えた薬剤の副反応が懸念されるため、並行して薬剤感受性関連遺伝子配列の解析（もしくはウイルス分離と薬剤感受性試験）を行い、投与薬選択の指標とするように心がける。

3. 効果判定および副作用評価

初回治療プロトコルを参照のこと。

おわりに

症候性先天性 CMV 感染児への抗ウイルス療法が神経学的かつ聴力的予後を改善させることが判明している一方で、その最適な治療方法（GCV か VGCV か、6 週間でいいのかもっと長期がいいのか、など）はまだ定まっていない。また短期的な副作用（骨髄抑制など）だけではなく、長期的な副作用（妊孕性の障害や発癌性など）がどれくらい起こり得ることなのかすぐには答えが出ない問題もある。保険適用が通っていない現在、すべての患者に関するデータの蓄積が有効性や安全性を評価するうえで極めて重要であり、診療にあたる方々のご協力によりさらにエビデンスが蓄積されることを切望する。

先天性 CMV 感染児の治療管理について研究班までご相談される場合は、森内浩幸 (hiromori@nagasaki-u.ac.jp) または古谷野伸 (koyano5p@asahikawa-med.ac.jp) までご連絡ください。

文 献

- 1) Kimberlin DW, et al : Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. J Pediatr 143 : 16-25, 2003
- 2) Oliver SE, et al : Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol 46 (Suppl 4) : S22-26, 2009
- 3) Kimberlin DW, et al : Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Infect Dis 197 : 836-845, 2008
- 4) Galli L, et al : Valganciclovir for congenital CMV infection : a pilot study on plasma concentration in newborns and infants. Pediatr Infect Dis J 26 : 451-453, 2007
- 5) Tanaka N, et al : Quantitative analysis of cytomegalovirus load using a real-time PCR assay. J Med Virol 60 : 455-462, 2000
- 6) 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版, 2007 ([http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_070308.pdf#search='CTCAE % 20 薬剤'](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_070308.pdf#search='CTCAE%20薬剤'))
- 7) Shoji K, et al : Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? J Pediatr 157 : 331-333, 2010

* * *